

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

392

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert François Le NORMAND

Né le 22 Novembre 1891 à Paris
Ancien externe des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE MASSIVE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Président : M. CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1922

708

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

392

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert François Le NORMAND

Né le 22 Novembre 1891 à Paris
Ancien externe des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE MASSIVE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE



Président : M. CH. ACHARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESEUR : M. POUCHET

PROFESSEURS.	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique Médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	Marcel LABBE
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P MARIE
Clinique des maladies contagieuses.	TEISSIER
Clinique chirurgicale.	DELBET
	GOSSET
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile.	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBoullet	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LERI	ROUSSY
BRANCA	GUILLEMINOT	Le LORIER	ROUVIERE
CAMUS	GUENIOT	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ A.
CHIRAY	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCOQUOT	TIFENEAU
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	VILLARET
DESMAREST	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES SŒURS

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Beaujon

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la Présidence de cette
thèse.*

A LA MÉMOIRE DE NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR E. MOSNY

Médecin de l'hôpital St-Antoine
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui fut notre premier maître dans
les hôpitaux. En souvenir recon-
naissant de l'accueil bienveillant
qu'il nous a fait dans son service.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. THIROLOIX

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et dont les conseils nous fu-
rent si précieux.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RICARD
Chirurgien des hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR LABEY
Chirurgien de l'hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR KIRMISSON
Professeur de clinique chirurgicale infantile
Chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE DOCTEUR LE NOIR
Médecin de l'hôpital St-Antoine

MONSIEUR LE DOCTEUR EURIQUEZ
Médecin de l'hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE DOCTEUR APERT
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUFFE DE ST-BLAISE
Accoucheur de l'hôpital St-Antoine

MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE BEAULIEU
Médecin de l'hôpital de la Pitié

A MESSIEURS LES DOCTEURS

MONSAINGEON
Chef de clinique

BAILLEUL
Chef de clinique adjoint

OLIVIER, DURAND

INTRODUCTION — HISTORIQUE

Lorsqu'à la suite de l'épidémie qui sévit en Allemagne 1904-1905, il fut définitivement établi que la méningite cérébro-spinale était une affection spécifique due à un microorganisme bien déterminé, le méningocoque de Weichselbaum, un grand nombre d'auteurs s'efforcèrent de découvrir le sérum qui permettrait de lutter contre cette maladie.

Flexner aux Etats-Unis, Kolle et Wassermann en Allemagne, Dopter en France, furent les premiers à s'engager dans cette voie et dès le début les résultats furent si encourageants, qu'en 1908 le sérum délivré par l'Institut Pasteur était systématiquement employé dans ce traitement de la cérébro-spinale.

Quelques années plus tard, la découverte de diplocoques voisins de la variété primitivement décrite, la diffusion des méningocoques de type B. C. et D., facilitée peut-être par l'importation venue de l'étranger pendant la guerre firent substituer au sérum monovalent employé exclusivement jusque-là, un sérum anti-méningococcique polyvalent.

A l'heure actuelle, personne ne saurait douter de la

valeur de la sérothérapie. Mais si l'accord s'est définitivement établi sur l'efficacité de ce mode de traitement, il existe cependant bon nombre de praticiens qui ne l'emploient qu'en tremblant, hésitant à injecter des doses suffisantes, à les multiplier quand il y a lieu, dans la crainte des accidents qui peuvent survenir. Sans doute ces accidents existent, parfois graves. Mais il ne semble pas qu'on puisse les opposer sérieusement à une méthode thérapeutique qui a fait ses preuves, et à laquelle on doit tant de résultats heureux. La guérison complète n'est parfois obtenue qu'après l'injection de doses considérables de sérum, et le médecin ne doit pas laisser paralyser son initiative par la crainte d'embûches que la plupart du temps il ne rencontrera point.

Nous allons relater l'observation d'une malade qui atteinte de méningite cérébro-spinale, a reçu dans l'espace sous-arachnoïdien des doses véritablement énormes de sérum anti-méningococcique, et qui a complètement guéri.

Nous chercherons à établir à ce sujet quels sont les inconvénients, quels sont les avantages que peut présenter la sérothérapie à haute dose, et nous exposerons les déductions que nous croyons pouvoir en tirer.

OBSERVATION

Madame Ol... (*M. J. Tbirolaix*) 34 ans, mère de deux enfants, de santé toujours délicate.

Le 16 janvier (c'est-à-dire deux jours avant l'éclosion de la *M. C.-S.*) se plaint de dysphagie légère et d'enchiffrement, catarrhe naso-pharyngé minime. Température normale.

Dans la nuit du 17 au 18, insomnie, céphalée, dysphagie légère, nausées.

Le 18 à 8 h. à l'examen ; raideur de la nuque, Kernig net rétraction de l'abdomen. Pouls normal. T. : 37°4.

La ponction lombaire pratiquée aussitôt donne issue à un liquide céphalo-rachidien non hypertendu, mais louche, laiteux. Aussi fait-on suivre immédiatement la ponction d'une injection de 40 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent. L'analyse du liquide donne :

20 janvier, aspect trouble. Les frottis montrent exclusivement des polynucléaires ; colorés au Gram-éosine, ils montrent quelques diplocoques Gram négatif généralement inclus dans des leucocytes, ayant l'aspect du méningocoque.

21. Après centrifugation, dépôt abondant, sur frottis ; polynucléaires nombreux, moins altérés, méningocoques moins nombreux, pour la plupart intra-cellulaires.

L'agglutination du méningocoque a montré qu'il s'agissait du type B.

Plus tard, le professeur Dopter a confirmé ces constatations.

Jusqu'au 27 janvier, c'est-à-dire pendant 10 jours, on in-

jecte tous les jours de 40 à 20 cc. d'un mélange de sérum polyvalent et de sérum anti B. Cette décroissance dans les doses injectées semblait trouver sa justification dans les résultats du labo. En effet :

22 janvier. Liquide trouble, mais beaucoup moins que dans les examens précédents. Après centrifugation, dépôt très minime. Sur frottis, polynucléaires peu altérés ; moyens mono, assez nombreux, quelques lymphocytes, quelques très rares méningocoques intra-cellulaires.

24 janvier. Polynucléaires pas sensiblement altérés, assez nombreux ; nombreux grands monos ; quelques lymphocytes, quelques éosinophiles. Pas de méningo visibles sur frottis.

26 janvier. Leucocytes polynucléaires peu nombreux ; lymphocytes dans la proportion de 15 0/0. Quelques rares méningo intra-cellulaires.

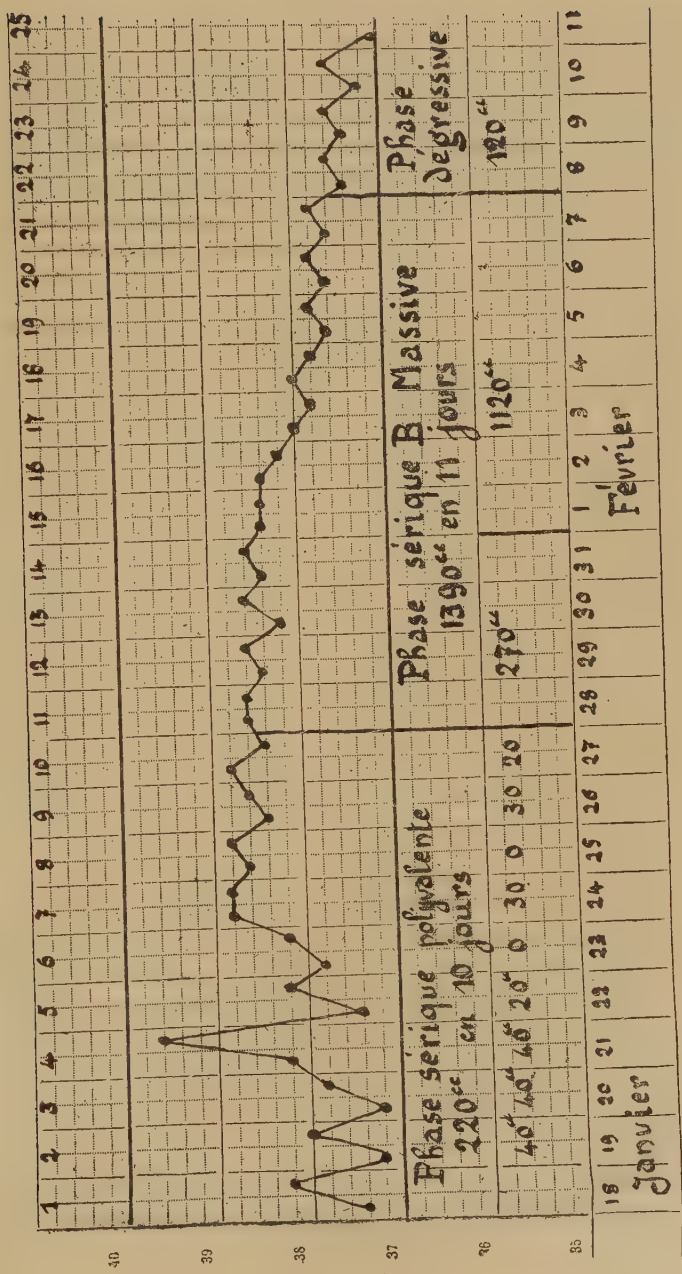
27 janvier. Après centrifugation, dépôt minime. L'examen des frottis montre des éléments cellulaires beaucoup moins nombreux que dans les examens précédents, composés de polynucléaires non altérés dont quelques éosinophiles, mononucléaires, et lymphocytes. Absence de méningocoques.

Si l'on résume cette première phase de sérothérapie au point de vue exclusif du laboratoire, on est amené à conclure que l'infection méningée était en voie de guérison.

Or, la clinique n'appuyait nullement cette conclusion :

Du 20 au 26, on voit une phase heureuse de cinq jours (170 cc. de sérum polyvalent + anti B) pendant laquelle labo. et clinique répondent harmoniquement, et même une trêve de 24 heures, le 27. En même temps que l'absence de méningocoque dans le liquide C R, on constate une atténuation de tous les symptômes.

Le 28 se produit une reprise de tous les troubles antérieurs : céphalée, rachialgie, raideur de la nuque, Kernig, asthénie, tachycardie, rétention d'urine, constipation.



En même temps le laboratoire répondait :

Les cultures n'ont donné aucune colonie. Sur frottis, en plusieurs préparations : polynucléaires à peu près aussi nombreux que dans les précédents examens. Lymphocytes et mononucléaires en diminution. Sur plusieurs lames, un examen approfondi a montré dans un polynucléaire trois méningocoques se colorant mal et d'aspect altéré. Pas d'autres microbes sur frottis.

La discordance entre les résultats fournis par le laboratoire et les constatations évidentes de la clinique étant flagrantes on songea tout d'abord à l'attribuer à une influence sérique. Mais d'autres symptômes vinrent s'ajouter qui firent modifier le diagnostic : Hémiparésie droite, nette, bien dessinée, portant sur le fac. inf. les membres sup. et inf. (Babinski positif, exagération des réflexes ; sensibilités intactes) ; une aphasie complète pour les mots français avec conservation de quelques mots espagnols ; périodes d'agitation et périodes de torpeur ; diminution extrême de la vue. L'examen des yeux, pratique par M. Poulard ne décèle d'altération ni dans la musculature, ni dans les milieux des yeux. L'explication du désaccord parut alors avoir sa cause dans l'arrêt de communication entre le réservoir rachidien, stérilisé, et le réservoir encéphalique ventriculaire, infecté, et le diagnostic qui fut posé fut celui de ventriculite hypertensive.

Deux méthodes de traitement pouvaient être mises en jeu : La première consistant à trépaner la boîte crânienne, et pratiquer ou bien la ponction ventriculaire, ou bien l'inoculation sérique descendante, cranio-rachidienne ; la seconde : amorcer le courant descendant du réservoir supérieur encéphalique par la soustraction répétée matin et soir du liquide du réservoir rachidien, et faire suivre cette extraction d'injection de sérum.

M. de Martel, consulté, fut d'avis que expérimentalement la première méthode ne donnerait rien, et que, dans l'espèce,

la répétition des ponctions lombaires pouvait assurer le rétablissement du cours de la circulation du liquide C. R.

On conclut à l'intensification du traitement sérique.

Ainsi se termine la première phase de la lutte, phase sérique polyvalente, insuffisante.

Du 27 au 30 janvier, pendant trois jours consécutifs, après soustraction de liquide C. R. on injecte dans le rachis 40 cc. le matin, 50 cc. le soir, de sérum anti B.

Le 30 janvier ; analyse cyto bactériologique : Après centrifugation, dépôt assez abondant. L'examen montre de nombreux polynucléaires altérés, et de très nombreux ménin-gocoques intra-cellulaires.

Cliniquement l'aspect de la malade ne s'est point modifié. Les désordres nerveux (hémiplegie, rachialgie, raideur de la nuque, Kernig, Babinski, asthénie, rétention d'urine) et les désordres viscéraux (tachycardie, anorexie, constipation) n'ont subi aucune espèce d'amélioration, seule la température n'est pas en rapport avec l'ensemble de la symptomatologie.

Le 31 janvier tous les signes cliniques persistent, état de la malade sans modification, présence de ménin-gocoques dans le liquide C. R.

C'est alors qu'à l'instigation de M. Netter, on vient ajouter aux deux injections quotidiennes de 50 cc. de sérum intra-rachidien, une injection de 40 cc. de sérum anti B, pratiquée chaque jour à midi dans les masses lombaires. Soit en tout, chaque 24 h., 140 cc. de sérum anti-ménin-gococcique.

Du 1^{er} au 5 février, clinique et laboratoire ne permettent d'enregistrer que de minimes modifications.

A partir du 5 jusqu'au 8, l'étude quotidienne du liquide C. R. montre la régression de l'infection ; il est, à la fin, simplement coloré par le sérum. En même temps, les signes cliniques semblent s'atténuer légèrement.

Le 8 février, après injection (intra-rachidienne et intramusculaire) de 1390 cc. de sérum en onze jours, le Profes-

seur Dopter constate, avec le retour à la transparence du liquide C. R. la disparition du méningocoque. Et comme l'ensemble des désordres subit une régression manifeste, on cesse l'injection intra-rachidienne du matin, et l'injection intra-musculaire.

Du 8 au 11 février on ne pratique plus que le soir une injection de 60 à 40 cc. de sérum anti B. Le liquide C. R. est clair et stérile, la régression des signes cliniques s'accroît.

Pendant toute la durée du cycle sérique, les accidents dus au sérum ont été légers : urticaire disséminée, prurit, placards érythémateux, arthralgies légères (genoux).

Enfin, le 12 février, après avoir reçu en 24 jours la dose énorme de 1730 cc. de sérum anti-méningococcique dont 1410 cc. par la voie intra-rachidienne, Madame Ol. sort de sa longue maladie ; la période de lutte sérique est terminée, la convalescence commence.

Quoique la suite de cette observation ne se rapporte point au sujet de notre thèse, qu'il nous soit permis d'ajouter qu'une dizaine de jours après, notre malade fit un volvulus cæcal. Opérée d'urgence par M. de Martel, elle guérit.

Actuellement (juillet 1922) sans présenter aucune espèce de séquelle, Mme Ol. a repris sa vie d'autrefois.

DISCUSSION

De cette longue observation, type de lutte contre la méningite C. S. grave, il nous est possible de retenir plusieurs enseignements.

I) **Identification du germe.** — Tout d'abord, il nous semble indispensable, dès que le diagnostic est posé, de rechercher aussitôt à quelle variété de méningocoque on a affaire. Certes, le laboratoire ne pouvant répondre avant 24 h. et le plus souvent 48 heures, ce serait une grave imprudence que d'attendre le résultat avant d'entreprendre le traitement sérique. D'où l'indication formelle de faire suivre la première ponction lombaire d'une injection immédiate de sérum polyvalent, par voie rachidienne. Mais combien plus efficace devient la lutte lorsque, contre une variété déterminée, on agit directement par le sérum monovalent qui lui correspond. Nous ne croyons pas utile d'insister sur ce point admis par la plupart des auteurs.

Signalons cependant que l'obligation d'employer le sérum monovalent dès qu'on a pu identifier le méningocoque en cause, devient plus pressante lorsqu'il s'agit

du type B. Celui-là semble en effet plus tenace, et si, au cours du traitement de la méningite C. S. on a obtenu d'innombrables succès avec le sérum polyvalent, on ne doit pas oublier toutefois que les méningites les plus rebelles, les formes les plus lentes à céder ou qui n'ont cédé que lorsqu'on a injecté le sérum monovalent ont été le plus souvent celles où l'analyse du liquide céphalo-rachidien a montré la présence du B.

Enfin rappelons que soit au cours d'une épidémie, soit même lorsqu'il s'agit de cas apparus isolément, mais d'une façon simultanée et en des lieux relativement voisins, on a trouvé le plus souvent la même variété du germe. En pareil cas, il semble donc avantageux, avant d'avoir la réponse du laboratoire, d'injecter non plus seulement un sérum polyvalent, mais un mélange à parties égales de polyvalent et du monovalent supposé spécifique.

II) Injections massives, biquotidiennes, dans les formes graves. — Toutes les méningites C. S. n'ont pas, sous l'influence du sérum, la même évolution ; nombreux sont les cas où, bien que traitée dès le début et suivant les mêmes règles, l'infection est plus tenace. Aussi est-il impossible d'évaluer, même très approximativement, quelle dose totale de sérum est nécessaire pour amener la guérison d'une méningite. Mais ce que l'on doit affirmer, c'est qu'il faut injecter d'emblée des doses élevées, et cette règle est d'autant plus absolue que l'atteinte est elle-même plus sévère. Les doses timides de 10 cc., 15 cc. sont inopérantes, et l'on ne doit pas hésiter à

injecter dès le début 40 à 50 cc. Non seulement on obtiendra une cédation plus rapide, mais on évitera ainsi la formation de dépôts purulents ou de fausses membranes qui peuvent constituer un sérieux obstacle à la sérothérapie, au cours d'une méningite C. S. insuffisamment traitée.

Il ne suffit pas d'injecter de fortes doses. Il faut savoir les multiplier tant que le besoin s'en fait sentir. Si les premières injections n'ont pas atténué notablement les symptômes méningés, il convient de les répéter sans se lasser ; et dans les formes graves, ne pas hésiter à injecter chaque jour 80 à 100 cc. en deux fois. On ne saurait retirer que des avantages d'une semblable méthode lorsque l'affection tend à prendre une marche rapide.

Le méningocoque est très vulnérable, très sensible à l'action du sérum. Mais encore faut-il que ce dernier ne soit pas trop dilué, et que le contact avec les lésions soit suffisamment prolongé. Or, le sérum introduit dans la cavité rachidienne s'élimine rapidement. Au bout de quelques heures, il a passé en grande partie dans la circulation générale et les quelques traces qui restent en contact avec les lésions méningées sont insuffisantes pour en pouvoir enrayer l'évolution ; les altérations, souvent profondes, que crée la méningite C. S. ne cèdent qu'après avoir été largement baignées par le sérum.

C'est pour cette raison que l'on ne saurait trop insister sur la nécessité de répéter les injections, et de poursuivre la sérothérapie jusqu'à ce que la guérison soit affirmée à la fois par la régression des symptômes cliniques et la disparition du méningocoque. Quant aux

rechutes, qui bien souvent sont la conséquence d'une sérothérapie initiale timorée, elles doivent être, elles aussi, traitées d'emblée par des doses élevées et répétées de sérum. Si l'on veut prévenir les rechutes, éviter les séquelles, et obtenir une guérison complète, il faut savoir manier le sérum d'une façon précoce, et *larga manu*. Dans les formes graves ou prolongées, lorsque la guérison ne s'annonce que lentement, après une lutte ardue, le médecin doit faire preuve de la plus grande ténacité. Doubter alors de l'action du sérum, abandonner la sérothérapie, serait mettre en jeu la vie du malade. Le cas de Mme Ol... en est un exemple frappant.

III) N'interrompre la sérothérapie qu'après guérison clinique et bactériologique. — Lorsqu'au cours du traitement d'une méningite c. s., et en particulier lorsqu'il s'agit d'une forme grave, on voit s'atténuer certains symptômes, il serait téméraire d'interrompre la sérothérapie. Bien souvent cette cédation ne serait que temporaire, et bientôt le retour des accidents initiaux viendrait imposer de nouvelles injections. L'aspect clinique du malade ne peut permettre à lui seul de présumer de l'état de ses méninges, et, à le prendre pour seul guide, on risquerait de graves méprises. Une température rassurante, une nuque souple, un Kernig négatif ne suffisent pas à affirmer la guérison, et l'état du liquide C. R. fournit une source d'information beaucoup plus sûre. En effet, c'est de l'état de ce dernier que naissent les indications de poursuivre ou d'interrompre le traitement par le sérum, de le reprendre plus tard si l'on soupçonne une

rechute ; ce qui fait dire à M. Dopter qu'il faut suivre son malade « l'aiguille à ponction lombaire à la main, et l'œil sur le microscope, et renouveler les injections tant que le méningocoque persiste ».

Mais il importe aussi de ne pas oublier que l'examen cyto-bactériologique du liquide C. R. ne peut, lui non plus, constituer à lui seul un guide toujours infallible. En certains cas on peut être frappé par la persistance des signes cliniques, alors que la ponction lombaire donne issue à une petite quantité de liquide clair, dans lequel on ne trouve point de méningocoques. Il faut alors songer à la possibilité du cloisonnement des méninges par des fausses membranes, des dépôts purulents qui interrompent la circulation du liquide C. R. infecté.

Ainsi, ni la clinique, ni même, en certains cas, le laboratoire, si l'on voulait les interroger isolément, ne permettent d'affirmer la guérison, et, partant, d'interrompre le traitement intra-rachidien. Le médecin doit se laisser guider par la concordance parfaite entre l'examen clinique du malade et l'état du liquide C. R., et poursuivre le traitement intensif par le sérum jusqu'au moment où ces deux bases d'information annonceront en même temps la guérison.

IV) La sérothérapie massive et les accidents dus au sérum. — Malgré les avantages incontestables de la sérothérapie à haute dose, bien des praticiens se contentent d'injecter à leurs malades des quantités minimales de sérum, parce qu'ils s'exagèrent l'importance des accidents de la sérothérapie. Quels sont donc ces accidents,

et dans quelle mesure peut-on prétendre qu'ils sont rendus plus fréquents ou plus graves par l'emploi des hautes doses de sérum ?

Nous n'insisterons ni sur les accidents sériques banaux, ni sur les accidents anaphylactiques. En effet, ils ne se rattachent point uniquement à la sérothérapie anti-méningococcique et peuvent se rencontrer au cours de n'importe quel traitement par un sérum biologique.

Les accidents banaux (urticaire, érythème morbilliforme, arthralgie, pseudo-rhumatisme sérique, etc.) ne sont aucunement influencés dans leur production par les doses injectées ; et les statistiques de M. R. Debré ont clairement démontré que la fréquence des injections, lorsqu'elle s'élève au-dessus de cinq en un temps restreint, peut les conjurer en partie.

Quant aux accidents anaphylactiques, c'est au cours d'une rechute qu'ils peuvent apparaître, alors que le malade, sensibilisé par une première série d'injections, se trouve en pleine période d'anaphylaxie ; et il est établi qu'à ce moment, les doses injectées (en dehors des doses vaccinales, bien entendu) ne peuvent en influencer ni la rapidité de production, ni la gravité, ni la fréquence. Bien loin de constituer à la sérothérapie massive un obstacle sérieux, la perspective de voir survenir ces accidents, parfois graves, ne peut qu'inciter le médecin à pratiquer dès le début du traitement des doses élevées et répétées de sérum ; en supprimant les rechutes, on évitera ainsi de rendre nécessaires de nouvelles injections à des sujets qui se trouveraient en état d'anaphylaxie. De plus, les expériences de Besredka ont

démontré que si, au début de la période d'hypersensibilité, on injecte une forte dose de sérum, on provoque ainsi une sorte d'entrave temporaire à l'établissement de l'anaphylaxie. C'est là un nouvel argument en faveur de la sérothérapie à haute dose dans le traitement d'une méningite C. S. à forme traînante.

Reste la méningite sérique, constituant sans aucun doute le plus sérieux de tous les écueils redoutés par ceux qui ne manient qu'en tremblant le sérum anti-méningococcique. Et la crainte de cet accident semble justifiée par l'identité de son aspect clinique avec celui d'une rechute, par la confusion possible entre ces deux affections, et la possibilité d'être ainsi amené à traiter une méningite sérique par de nouvelles injections de sérum, ce qui aurait pour effet d'en exagérer les symptômes.

Il importe cependant de rappeler que l'examen du liquide C. R. permettra d'éviter cette confusion : un liquide jaunâtre, ambré, « couleur chartreuse », l'absence de méningocoque, l'absence de globules pyoïdes, l'intégrité des polynucléaires, le taux normal du sucre, feront écarter l'idée d'une rechute, et si une injection de sérum était cependant pratiquée, rapidement on verrait la raideur augmenter, la température monter, la céphalée, la rachialgie s'accroître. Alors, le diagnostic de réaction sérique sera posé.

La perspective de voir se déclarer une méningite sérique consécutivement au traitement d'une cérébro-spinale doit-elle intimider le praticien au point de le faire hésiter à employer des doses massives de sérum, alors que celles-là semblent justifiées par l'ensemble des symp-

tômes cliniques et l'examen bactériologique ? Nous ne le pensons certes pas. On a beaucoup écrit contre la sérothérapie à haute dose, et M. L. Girard (Soc. Méd. Hôp. du 8-XII-16) conclut aux « inconvénients d'une sérothérapie intensive et prolongée, puisque celle-ci entraîne la production d'une méningite sérique ». Il s'agissait, dans cette observation d'un enfant qui, à la fin d'une cérébro-spinale, fit une méningite sérique ; cette dernière, quoique traitée plusieurs jours consécutifs par le sérum, guérit spontanément dès que fut supprimé ce mode de traitement.

Sans doute la méningite sérique existe, et on la provoquerait à coup sûr si, poursuivant la thérapeutique pendant trop longtemps, on continuait de pratiquer des injections de sérum en des méninges redevenues saines.

Mais doit-on incriminer la sérothérapie si l'on a échoué en voulant l'appliquer chez des sujets présentant des accidents méningés qui sont précisément d'origine sérique ? Il est bien évident qu'on ne saurait attendre aucun bénéfice de cette thérapeutique, et le sérum ne peut être rendu responsable d'une erreur de diagnostic.

Parfois il arrive que c'est au cours du traitement d'une cérébro-spinale que survient la méningite sérique, alors que les injections de sérum seraient encore nécessaires. Quelle attitude doit être alors celle du clinicien ? Doit-il abandonner la sérothérapie et recourir à d'autres méthodes, vaccino-thérapie, abcès de fixation ? Ces derniers ne sauraient évidemment constituer à eux seuls tout le traitement. Quant à la bactériothérapie, elle ne peut avoir

d'action immédiate. Son but est de permettre à l'organisme d'élaborer des anti-corps anti-méningococciques, et cette élaboration ne peut être faite qu'au bout de plusieurs jours, pendant lesquels l'infection poursuivrait son évolution. Ainsi, quoique constituant d'excellents adjuvants de la sérothérapie, ces deux méthodes ne peuvent lui être substituées.

Il s'agit là certainement du problème le plus angoissant qui se puisse poser au cours du traitement d'une méningite C.-S. et la conduite à tenir est d'autant plus délicate que l'intolérance des méninges apparaît alors que l'on devrait pratiquer des injections quotidiennes, l'infection méningococcique persistant.

Continuer les injections de sérum, c'est s'exposer à voir s'exagérer tous les symptômes, à l'occasion de chaque intervention intra-rachidienne. Abandonner la sérothérapie, c'est abandonner l'infection méningococcique à elle-même, assister, impuissant, à ses progrès, et, le plus souvent condamner le malade à la mort. En effet, il est rare que l'intolérance méningée fasse son apparition dès le début du traitement ; et si la méningite méningococcique a résisté à plusieurs jours de sérothérapie, il n'est guère à espérer que l'on puisse obtenir un résultat heureux par les ressources que la thérapeutique ordinaire peut mettre en œuvre.

Ainsi, menacé de deux côtés à la fois, quelle attitude prendre ? Il nous semble qu'en pareil cas il soit indiqué de diriger tous ses efforts contre le danger le plus pressant, et de poursuivre la lutte contre le méningocoque. Comme les phénomènes d'intolérance méningée sont en

général fugaces et peu graves, on continuera les injections de sérum, prudemment il est vrai, tant que les phénomènes réactionnels seront bénins (une ponction lombaire suffira à les faire régresser s'ils s'aggravent) et on n'interrompra la sérothérapie qu'au cas où les accidents sériques sembleraient menaçants par eux-mêmes.

En somme, et c'est là l'avis de M. Netter, les accidents de la méthode sérique ont été exagérés. Les uns, ceux qui relèvent de l'anaphylaxie, sont rares, et la quantité de sérum employée n'influe pas sur leur mode de production. Quant à la méningite sérique, pour peu qu'elle ne soit point confondue avec une reprise de l'infection elle disparaît, dans la majorité des cas, spontanément, sans thérapeutique, et ne présente pas de réelle gravité. Si la production de semblables accidents constitue un inconvénient de la sérothérapie, il ne faut pas que l'imagination des praticiens en fasse un épouvantail de nature à restreindre l'ampleur de leur initiative thérapeutique.

V) Association de la sérothérapie intra-musculaire. —

La localisation du méningocoque sur les méninges n'est pas toujours la seule à envisager au cours de la méningite C.-S., et, en dehors même d'une septicémie méningococcique nettement déclarée avec localisations viscérales diverses, on est parfois amené à atteindre le germe non seulement par la voie sous-arachnoïdienne, mais aussi par la voie générale, et nous avons vu que, dans le cas de Mme Ol..., aux injections intra-rachidiennes

nes, il fallut associer des injections intra-musculaires de sérum.

Semblables faits s'expliquent aisément : d'une part, le méningocoque B n'est pas seulement plus virulent, plus tenace que les autres ; la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître qu'il est volontiers sanguicole, et, dans les formes septicémiques, c'est lui que, le plus souvent, l'hémoculture met en évidence. D'autre part le mode de pénétration du germe est aujourd'hui bien connu. Au lieu d'admettre, comme autrefois, que, venu du rhino-pharynx, il pénètre directement dans l'espace sous-arachnoïdien par la lame criblée de l'ethmoïde, on sait maintenant que le méningocoque passe d'abord dans la circulation sanguine, et ce n'est que secondairement qu'il vient se localiser au niveau des méninges. Il y a donc méningococcémie avant méningite. Rien d'étonnant dès lors à ce que quelques méningocoques attardés aillent constituer des clapiers extra-méningés et que le sérum introduit uniquement par voie intra-rachidienne, bien que diffusant rapidement dans la circulation générale, mais localisant son maximum d'action au niveau des lésions méningées, soit impuissant à les détruire.

L'association à la sérothérapie rachidienne d'une sérothérapie générale énergique, pratiquée soit par la voie sanguine, soit par la voie intra-musculaire, plus prudente, donc justifiée chaque fois qu'une forme particulièrement rebelle fera supposer l'existence de gîtes paraméningés. Ainsi faisant, non seulement on s'opposera à l'éclosion de la septicémie méningococcique, mais

on atteindra les germes égarés qui entretiennent l'affection ou provoquent même des rechutes en émigrant de leurs clapiers lointains pour venir souiller de nouveau les méninges stérilisées par le sérum anti-méningococcique.

CONCLUSIONS

I. — Dès le diagnostic posé, identifier la variété du germe, et, le résultat une fois connu, substituer au sérum polyvalent employé jusque-là, le monovalent spécifique. La lutte contre le type B est souvent plus longue et plus difficile.

II. — Injecter d'emblée des doses élevées, et répéter les injections pendant toute la durée de la méningite. Ne pas hésiter à pratiquer deux fois par jour des injections intra-rachidiennes de 40 à 50 cc., si l'affection tend à prendre une marche rapide.

III. — Se guider constamment sur la concordance parfaite entre la clinique et le laboratoire, et continuer le traitement sérique à haute dose tant que ces deux sources d'information n'affirment pas en même temps la disparition de l'infection.

IV. — Ne pas se laisser inhiber par la crainte des accidents. Les accidents anaphylactiques, d'ailleurs rares, ne sont pas influencés par les doses injectées. En pratiquant une sérothérapie intensive, on prévient les re-

chutes, et l'on évite ainsi d'avoir à pratiquer de nouvelles injections pendant la période d'anaphylaxie.

V. — La méningite sérique, à moins qu'elle ne soit prise pour une rechute et traitée comme telle, ne présente pas de réelle gravité. Le plus souvent elle disparaît sans le secours d'aucune thérapeutique.

IV. — En cas de coexistence d'une méningite sérique et d'une méningite méningococcique, on ne doit interrompre la sérothérapie que si les phénomènes d'intolérance deviennent menaçants par leur intensité.

VII. — Associer à la sérothérapie rachidienne une sérothérapie générale intensive, si l'on veut atteindre les gîtes extra-méningés et prévenir les rechutes.



Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
ACHARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

Ch. DOPTER. — L'infection méningococcique (Baillière, 1921).

— Diagnostic et traitement de la méningite C. S. (Baillière, 1918).

— La sérothérapie antiméningococcique (Baillière, 1912)

A. NETTER. — La méningite C. S. (Masson, 1911).

— Le sérum polyvalent dans le traitement de la méningite C. S. (*Paris Médical*, mai 1918).

— Accidents consécutifs à l'emploi du sérum antiméningococcique (*Soc. Méd. Hôp.*, mai 1909).

— Injections intrarachidiennes et intramusculaires de sérum antiméningococcique (*Soc. Méd. Hôp.*, mai 1920).

— Maladies sériques consécutives aux injections de sérum bovin (*Soc. Biologie*, novembre 1919).

R. DEBRÉ. — La méningite cérébro-spinale (*Thèse de Paris*, 1911).

RAMOND. — Des inconvénients de la sérothérapie continue et prolongée dans le traitement de la M.C.S. (*Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1916).

NOBÉCOURT. — La conduite de la sérothérapie de la méningite C. S. (*Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1915).

HUTINEL. — La sérothérapie de la méningite C. S. (*Presse Médicale*, juillet 1910).

— Les accidents d'anaphylaxie sérique dans la méningite C. S. (*Journal Méd. Français*, septembre 1910).

SICARD. — Réactions méningées après sérothérapie rachidienne dans un cas de méningite C. S. (*Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1910).

— Pathogénie de la méningite sérique (*Journ. Méd. Fran.* juin 1911).

AYNAUD. — Acquisitions sur la méningite C. S. et son traitement (*Progrès Médical*, janvier 1920).

CAZAMIAN. — Incidents et accidents de la sérothérapie antiméningococcique (*Bull. Médical*, décembre 1915).

BESREDKA. — L'anaphylaxie (*Paris Médical*, novembre 1911).

GIRARD. — Méningite C. S. traitée par des doses massives de sérum polyvalent; méningite sérique (*Soc. Méd. Hôp.*, décembre 1916).

OETTINGER. — Septicémie méningococcique tardive, guérie par le sérum polyvalent (*Soc. Méd. Hôp.*, février 1917).

REILLY. — Les méningococcémies (*Bull. Médical*, mai 1922).

MÉNÉTRIER. — Accidents d'intoxication sérique au cours du traitement de la méningite C. S. (*Soc. Méd. Hôp.*, mai 1909).

LANCELIN. — Méningococcémie au déclin d'une méningite C. S. grave. Guérison par les injections de sérum antiméningococcique (*Soc. Méd. Hôp.*, octobre 1917).

Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC



